

## Отчет о международной конференции, посвященной диагностике и лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

24–25 октября, Копенгаген

В октябре 2013 г. в Копенгагене (Дания) проходила очередная международная конференция по вопросам диагностики и терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ) — Prostate Cancer Debate 2013 «Evolving Treatment Options in Castration Resistant Prostate Cancer». Проблеме рака предстательной железы (РПЖ), особенно на стадии развития кастрационной рефрактерности, в настоящее время уделяется все больше внимания как в России, так и за рубежом, что подтверждает состоявшаяся конференция.

В ходе дебатов широко освещались вопросы диагностики у больных КРРПЖ. Методы лучевой диагностики, которые могут быть использованы у больных распространенным, в том числе КРРПЖ, направлены прежде всего на поиск и уточнение локализации отдаленных метастазов. Известно, что рутинная остеосцинтиграфия может иметь низкую чувствительность и специфичность при оценке поражения костной ткани. Исследования, направленные на поиск новых методов лучевой диагностики и определении эффективности у больных метастатическим КРРПЖ, широко обсуждались в ходе конференции. Так, методика позитронно-эмиссионной томографии с  $^{11}\text{C}$  холином, по данным ряда исследований, является высокоэффективной у больных распространенным РПЖ при визуализации отдаленных метастазов, в том числе локализуемых в костях. Чувствительность методики достигала 85 % при специфичности 96,5 %. Другой перспективный и высокочувствитель-

ный метод при оценке распространенности процесса в костной ткани у больных РПЖ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела. По данным исследований, метод хорошо зарекомендовал себя не только при первичной диагностике распространенности заболевания, но и при динамическом исследовании больных метастатическим РПЖ в процессе проводимого лечения.

На конференции были также детально рассмотрены актуальные вопросы терапии больных КРРПЖ. Как известно, РПЖ — относительно медленно прогрессирующее и чрезвычайно гетерогенное заболевание. Основным методом терапии диссеминированного РПЖ заключается в гормональной терапии (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90 % пациентов, но среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных с метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-рефрактерного заболевания. До недавнего времени средняя продолжительность жизни пациентов при наличии метастатического КРРПЖ и выраженной симптоматики заболевания не превышала 6–12 мес.

В ходе конференции освещались вопросы андрогензависимых механизмов опухолевой прогрессии при развитии кастрационной ре-

зистентности и новом понимании их роли в качестве патогенетической цели при проведении терапии больных КРРПЖ. В основе прогрессирования РПЖ на фоне проводимой андрогенной депривации лежит несколько механизмов: адаптация опухолевых клеток к кастрационным уровням тестостерона в сыворотке за счет гиперэкспрессии андрогеновых рецепторов, стимуляция рецепторов внегонадными андрогенами и активация внутриопухолевых механизмов синтеза андрогенов. Следствием развития этих адаптационных механизмов является многократное увеличение концентрации дегидротестостерона в клетках КРРПЖ, что было доказано в экспериментальных работах. Эти открытия служат убедительными доказательствами сохраняющейся зависимости КРРПЖ от андрогенов. Существуют также работы, демонстрирующие роль факторов роста и активаторов протеинкиназы в развитии опухолевой прогрессии.

В дополнение к механизмам адаптации опухоли, связанным с андрогеновыми рецепторами, в опухолевой ткани у больных КРРПЖ многократно повышается концентрация специфических ферментов, регулирующих биосинтез андрогенов. Данное научное открытие способствовало разработке лекарственных препаратов, способных селективно блокировать синтез андрогенов в клетках опухоли через ингибирование специфических ферментов. Особый акцент в ходе проводимых во время конференции дебатов был сделан на необходимости достижения в крови пациен-

тов клинически неопределяемых уровней тестостерона, что достигается продолжением проведения андрогенной депривации в комбинации с селективными внутриклеточными ингибиторами биосинтеза андрогенов.

Раннее выявление у пациентов состояния кастрационной резистентности опухоли по вышеперечисленным критериям позволяет наиболее эффективно и с максимальной пользой для пациента продолжать патогенетическую ГТ при РПЖ, что особенно показательно у больных с заболеванием, протекающим без симптомов или с минимально выраженными симптомами.

Понимание биологических механизмов прогрессии опухоли дает возможность не только назначить эффективное лечение сразу же после установления кастрационной резистентности, но, что не менее важно, отсрочить начало химиотерапии (ХТ).

В настоящее время из зарегистрированных методов терапии КРРПЖ первой линии наиболее перспективно и патогенетически оправдано применение препаратов, направленных на ингибирование фермента CYP17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома P450. Данный фермент играет ключевую роль в синтезе тестостерона из внегонадных андрогенов и холестерина в надпочечниках, яичках и, что самое важное, внутри опухолевой ткани. Таким специфическим ингибитором фермента CYP17 является препарат абиратерона ацетат, который в ходе нескольких крупных рандомизированных исследований продемонстрировал эффективность, безопасность и хорошую переносимость у больных КРРПЖ при назначении как до проведения цитотоксической ХТ, так и после нее.

Не так давно были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы COU-AA-302, включившего 1088 больных КРРПЖ, ранее не получавших химиотера-

певтического лечения с отсутствием или минимально выраженными симптомами заболевания. Выживаемость больных без опухолевой прогрессии в подгруппе абиратерона и преднизона составила 16,5 мес, а в подгруппе плацебо и преднизона — только 8,3 мес ( $p < 0,0001$ ). Общая выживаемость (ОВ) больных составила 35,3 мес в группе абиратерона и 30,1 мес в группе преднизона ( $p = 0,0151$ ). В группе терапии абиратероном отмечено достоверное увеличение времени до начала ХТ, снижение кратности использования наркотических анальгетиков, наблюдалось достоверно более длительное сохранение функционального статуса пациентов.

Особое внимание в ходе дебатов было уделено эффективности цитотоксической ХТ у больных КРРПЖ, в том числе при использовании в качестве 2-й линии лекарственного воздействия в подгруппе пациентов с прогрессированием заболевания после терапии доцетакселом. В ходе дебатов были представлены результаты крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего неоспоримую эффективность ХТ 2-й линии с применением данного контингента больных препарата кабазитаксел по сравнению с митоксантроном. В исследование включено 755 больных метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне ХТ доцетакселом и преднизолоном. Анализ результатов исследования продемонстрировал достоверно лучшие показатели выживаемости в подгруппе больных, получавших терапию кабазитакселом по сравнению с митоксантроном. Так, ОВ больных, получавших терапию кабазитакселом и преднизолоном составила 15,1 мес, а в группе митоксантрона и преднизолона — только 12,7 мес ( $p < 0,0001$ ). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 2,8 мес и 1,4 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ), а риск смерти от РПЖ в группе кабазитак-

села был на 30 % ниже, чем при терапии митоксантроном ( $p < 0,0001$ ). Основным побочным эффектом проводимого лечения была нейтропения, которая значительно чаще наблюдалась в группе больных, получавших терапию кабазитакселом.

В ходе дебатов широко обсуждались возможности использования альтернативных методов терапии у больных КРРПЖ с применением новых препаратов. Так, показана эффективность и безопасность зарегистрированного Управлением по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США метода вакцинотерапии с использованием аутологичной вакцины сипулеуцел-Т. Рандомизированное исследование III фазы, включившее 127 больных метастатическим КРРПЖ с отсутствием клинических симптомов заболевания, продемонстрировало увеличение показателей ОВ в группе вакцинотерапии на 4,1 мес. ОВ больных при терапии сипулеуцелом-Т составила 25,8 мес, в контрольной группе — 21,7 мес ( $p = 0,032$ ). Выживаемость без прогрессии составила 4 мес и 3,3 мес соответственно ( $p = 0,052$ ). Переносимость терапии была удовлетворительной, с минимальной частотой развития побочных эффектов, среди которых наиболее часто наблюдались озноб и незначительная гипертермия.

Другое крупное рандомизированное исследование III фазы, включившее 1199 больных метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания после ХТ доцетакселом, оценило эффективность и безопасность нового суперселективного антиандрогена энзалутамида, обладающего максимальной афинностью к андрогеновым рецепторам. Результаты исследования показали, что медиана ОВ в группе энзалутамида составила 18,4 мес, а в группе плацебо — только 13,6 мес ( $p < 0,001$ ). Такие показатели, как частота ответа, оцениваемая по уровню простатспецифического антигена (ПСА) (54 % против 2 %), частота радиологичес-

кого ответа (29 % против 4 %), улучшение качества жизни (43 % против 18 %), время до ПСА-прогрессирования (8,3 мес против 3 мес), выживаемость без признаков радиологического прогрессии (8,3 мес против 2,9 мес), а также время до развития костных осложнений (16,7 мес против 13,3 мес) были достоверно ( $p < 0,001$ ) лучшими в группе больных, получавших терапию энзалутамидом, нежели плацебо.

У больных с наличием изолированных костных метастазов эффективность в клинических исследованиях продемонстрировали несколько препаратов. В ходе крупного исследования III фазы, включившего 921 больного КРРПЖ, пациентов рандомизировали в группы терапии радиофармпрепаратом альфарадином (радий-223 дихлорид в дозе 50 000 Бк/кг) и плацебо. Результаты исследования продемонстрировали достоверное увеличение показателей ОВ в группе больных, получавших альфарадин, которая составила 14,9 мес, в то время как в группе плацебо — только 11,3 мес ( $p < 0,001$ ). Медиана времени до развития костных осложнений составила 15,6 и 9,8 мес соответственно ( $p < 0,001$ ); медиана безрецидивной выживаемости — 4,1 и 3 мес соответственно ( $p < 0,001$ ). Токсичность проводимой терапии была низкой, с небольшой частотой развития побочных эффектов, среди которых с чаще всего определялась миелосупрессия.

Появление новых препаратов диктует необходимость внедрения инновационных подходов к диагностике и мультидисциплинарного подхода к проведению лекарственной терапии, позволяющих разработать наиболее эффективный алгоритм лечения больных КРРПЖ. Основная сложность заключается в крайней разнородности популяции данного контингента пациентов. В настоящее время большое внимание уделяется попытке разработать персонализированный подход к терапии онкологических забо-

леваний, в том числе у больных КРРПЖ. Данная концепция активно обсуждалась в ходе сессии, организованной в рамках мероприятия.

Алгоритм выбора терапии первой линии у больных КРРПЖ в настоящее время не разработан. На сегодняшний день нет единого мнения в отношении последовательности применения цитотоксической ХТ или ГТ 2-й линии. В процессе обсуждения данного актуального вопроса были представлены результаты ряда исследований, поставивших целью определить факторы прогноза эффективности того или иного вида терапии, а также изучить возможность разработки алгоритма последовательного лечения с использованием различных препаратов или их комбинации у больных КРРПЖ. Ретроспективный анализ результатов лечения 108 больных, получавших терапию в ходе 5 клинических исследований, продемонстрировал, что продолжительность ответа на инициальную ГТ, которую пациент получал до развития кастрационной резистентности, может иметь важное предикторное значение. Так, в подгруппе больных, у которых время до развития рефрактерного заболевания составило менее 16 мес, ответ на терапию абиратероном был хуже, чем у пациентов с более длительным периодом эффективной ГТ. В данной когорте больных ХТ с применением кабацитаксела имела более высокую эффективность. Другие исследования продемонстрировали, что ХТ может быть более эффективна также в подгруппе больных с наличием низкодифференцированной опухоли или висцеральных метастазов. Тем не менее не все исследования подтвердили важность прогностического значения дифференцировки опухоли при выборе лекарственного препарата. Так, по данным дополнительного анализа результатов исследований COU-AA-301 и COU-AA-302 наличие низкодифференцированной опухоли не

влияло на эффективность терапии абиратероном.

Согласно данным исследования COU-AA-302, а также рекомендациям EAU, RUSSCO, ESMO в первую очередь ХТ показана больным метастатическим КРРПЖ с наличием выраженной клинической симптоматики, коротким периодом ответа на первоначальную андроген-депривационную терапию, наличием висцеральных метастазов.

Понимание механизмов прогрессии опухоли и развития кастрационной резистентности позволяет своевременно диагностировать КРРПЖ до развития клинических симптомов заболевания и назначить эффективное гормональное лечение, что имеет решающее значение в увеличении продолжительности и сохранении качества жизни.

Раннее проведение патогенетически обоснованной терапии, направленной на блокирование синтеза нативных андрогенов на всех уровнях, у больных КРРПЖ с наличием минимальных симптомов заболевания или их отсутствием позволяет увеличить время до прогрессирования заболевания, отсрочить начало цитостатической терапии и сократить кратность использования наркотических анальгетиков, а также сохранить качество жизни на высоком уровне.

Таким образом, состоявшаяся конференция осветила ряд актуальных и дискуссионных вопросов современной онкоурологии, в ходе которой были освещены результаты крупных рандомизированных протоколов, представлены современные данные о генетических и молекулярно-биологических механизмах, лежащих в основе формирования кастрационной резистентности у больных РПЖ. В докладах освещены наиболее современные подходы к различным методам терапии гетерогенной популяции больных КРРПЖ в зависимости от риска заболевания.

*К. М. Ньюшко*